Lane Medical Library

Ueber die im Verlaufe von 16 Jahren an der Universitäts-Kinderklinik der Königlichen Charité beobachteten Serumkrankheiten.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

VON

Oskar Müller
aus Katharinenstadt (Rußland).

Tag der Promotion: 22. Juli 1911.

Emil Ebering, Berlin NW.7, Mittelstr. 39.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **Heubner.**

DEM ANDENKEN MEINES VATERS

UND MEINER MUTTER GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/ueberdieimverlau0000oska

Die Tatsache, daß die Diphtherie-Sterblichkeit unter der Anwendung des spezifischen Heilserums bis auf etwa 10—16 % der Fälle gesunken ist, ist durch eine nunmehr anderthalb Jahrzehnte dauernde Erfahrung festgelegt. Durch eine weitere Ausgestaltung der Technik und der Dosierung wurde jedoch versucht, den bisherigen Erfolg der Serumtherapie der Diphtherie noch zu verbessern. Heubner riet bereits in seinem, dem Kongreß für innere Medizin in München 1895 erstatteten, grundlegenden Referat, die Dosen, die nach der Gebrauchsanweisung der Fabriken 600, 1200 und 1500 I. E. betragen, in schweren Fällen bis auf 4000 I. E. zu erhöhen und diese Dosis eventuell zu wiederholen. Die Unmöglichkeit, aus dem Tierexperiment, bei dem wir ja mit einer genau bekannten, nicht vermehrungsfähigen Giftmenge arbeiten, Schlüsse auf die schwer zu überblickenden Verhältnisse beim Menschen zu ziehen, wo wir es ja mit lebenden, stets von neuem Gift erzeugenden Bazillen zu tun haben, verhindert die Aufstellung eines Schemas für die Dosierung, wenn wir auch seit Heubners Referat wissen, daß eine Erhöhung der Zahl der zu gebenden Immunitäts-Einheiten bei schweren Erkrankungen bessere Resultate zeitigt.

Auch die Technik der Injektion kann verbessert und die Wirkung des Serums dadurch erhöht werden. Hierüber gibt das Tierexperiment eindeutigen, klaren Aufschluß.

Schon Dönitz und nach ihm Marx machten darauf auf-

merksam, daß im Tierexperiment die Wirkung des Serums durch die Anwendung verschiedener Injektionsmethoden beeinflußt werden kann.

In neuerer Zeit hat Berghaus diese Experimente fortgeführt und wesentlich erweitert. Er zeigt mit einer an einen Reagenzglasversuch erinnernden Genauigkeit, daß bei intravenöser Einverleibung des Serums 500 mal weniger I. E. erforderlich sind, um eine bestimmte Giftmenge zu paralysieren, als bei der subkutanen und sogar noch 80—90 mal weniger als selbst bei intraperitonealer Seruminjektion.

Durch Morgenroth wurde der Gesellschaft der Charité-Aerzte 1907 die intramuskuläre Injektionsmethode empfohlen. Die bessere Wirkung des auf diese Art einverleibten Serums beruht nach seinen Untersuchungen darauf, daß die Resorption eine schnellere ist.

Wir würden durch die intravenöse Injektionsmethode folglich nicht nur imstande sein mit recht konzentriertem Antitoxin auf das im Blute kreisende Toxin einzuwirken, sondern würden dadurch auch noch die Zeit sparen können, die zur Resorption des subkutan gespritzten Serums nötig ist.

Beides, Erhöhung der Dosen wie technische Vervollkommnung der Injektionsmethoden, führten zunächst in Frankreich zu greifbaren klinischen Ergebnissen.

So wurde zuerst von Comby empfohlen besonders bei diphtherischen Spätlähmungen große Dosen anzuwenden, insgesamt von 60—80 ccm Rouxschen Serums. In einem Falle wurde einem Kinde allmählich sogar die Menge von 500 ccm Serum einverleibt, ohne daß sich danach irgendwelche besondere Schädigungen eingestellt hätten. Diesen Versuchen, die mit Erfolg verliefen, gesellten sich neue hin-

zu, dann auch solche von amerikanischer und englischer Seite.

Middleton zieht aus seinen Versuchen mit großen Dosen den Schluß, daß bei jeder postdiphtherischen Lähmung im Mittel jeden Tag 20 ccm Serum so lange anzuwenden sind, bis eine bedeutende Verbesserung der Lähmung eingetreten ist.

In Deutschland war Kohts der erste, der auf Grund französischer Publikationen große Dosen injizierte.

Die ersten Versuche jedoch, das Serum intravenös zu injizieren und dazu noch mit großen Dosen, kommen von deutscher Seite der Universitäts-Kinderklinik der Königl. Charité zu, unter Leitung des Herrn Geheimen Rats Heubner.

Neuerdings hat auch Schreiber bei 20 Fällen das Serum intravenös eingespritzt und dabei in einigen Fällen auch große Dosen.

Die nicht unwesentliche Erhöhung der Dosen, die in einem der von den französischen Autoren veröffentlichten Fälle bis auf 500 ccm stieg, in Verbindung mit dem Ersatz der bisher geübten subkutanen Injektionsmethode durch die intravenöse bezw. intramuskuläre, ferner die Anwendung wiederholter Seruminjektionen legt die Vermutung nahe, daß diese erwähnten Aenderungen der Serumtherapie einen merklichen Einfluß auf die Schwere und den Ablauf der durch das artfremde Serum bedingten Schädigungen herbeiführen könnten.

Schon aus den Versuchen von Magendie aus dem Jahre 1839 geht hervor, daß Kaninchen sofort zugrunde gehen, wenn ihnen Eiweiß nach einer Reihe von Tagen intravenös reinjiziert wird.

Die Versuche von Arthus ergeben, daß Kaninchen nach

Reinjektionen mit normalem Pferdeserum immer überempfindlicher werden und dann erkranken, ja sogar eingehen, wenn die Reinjektionen intravenös gemacht werden.

Ein ähnlicher Verlauf wurde auch bei Meerschweinchen durch Lewis beobachtet.

Das Theobald Smithsche Phänomen, näher studiert durch R. Otto, besteht darin, daß Meerschweinchen nach Reinjektion mit bestimmten Mengen normalen Pferdeserums von einem krankhaften Jucken befallen werden. Nach diesem Jucken wird das Tier unruhig, läuft hin und her und bleibt schließlich ermattet liegen unter stark beschleunigter Herzaktion und angestrengtesten Atembewegungen. Oft treten noch Krampfanfälle dazu und das Tier geht dann meist akut ein.

R. Otto erwähnt, daß von allen Methoden grade die intravenöse besonders stark zu wirken scheint. So ergaben die Versuche von Gay und Southard, Rosenau und Anderson und von Lewis, daß Minimaldosen von $^1/_{100}$ ccm bei der Reinjektion sogar noch tödlich wirken.

Behring war der erste, der das Phänomen der Ueberempfindlichkeit gegenüber Toxinen beschrieben hat. Nach ihm stellte Richet fest, daß beim Quallengift ebenfalls statt der zu erwartenden Unempfindlichkeit Ueberempfindlichkeitserscheinungen aufzutreten pflegen. Anfangs glaubte man, daß diese Erscheinungen durch den Antitoxingehalt des Serums bedingt seien, jedoch Heubner und von Bokay haben sich dagegen ausgesprochen und Johannessen hat experimentell nachgewiesen, daß sie durch die Einführung artfremden Serums bedingt sind.

Jetzt kennen wir diese Erscheinungen durch die grund-

legende Arbeit von „v. Pirquet und Schick“ als geschlossenes Krankheitsbild, welches von ihnen „Serumkrankheit“ benannt wurde.

Die Inkubationszeit berechnet v. Pirquet durchschnittlich auf 8—12 Tage. In manchen Fällen treten einige Tage vor dem Ausbruch der eigentlichen Krankheit Prodrome auf. Sie geben sich dadurch kund, daß sich auf der Haut an der Einstichstelle und deren Umgebung eine leichte Rötung zeigt, welche manchmal von einem ausgesprochenen Juckreiz begleitet sein kann. Die regionären Lymphdrüsen können auch dabei beteiligt sein durch leichte Schwellung und Schmerzhaftigkeit. Die Erkrankung selbst beginnt meist mit einem Exanthem, weswegen früher wohl auch nur von „Serumexanthem“ gesprochen wurde. Dieses Exanthem verbreitet sich rasch von der Injektionsstelle oder deren Umgebung, wo es meist zuerst aufzutreten pflegt, über den ganzen Körper oder auch einzelne Teile desselben. Das Exanthem ist nicht immer gleich. Man hat sogar versucht es in Gruppen einzuteilen und spricht jetzt von urticaria-, masern- und scharlachähnlichem Exanthem. Ja es mußten sogar differentialdiagnostische Merkmale zwischen diesen und den Infektionskrankheiten aufgestellt werden. Das Exanthem hält sich meist einige Tage um dann wieder abzuklingen, das der Urticaria ist meist charakterisiert durch sein besonders flüchtiges Auftreten und Verschwinden. Einige Zeit nach der Eruption des Exanthems oder auch zusammen mit diesem pflegt die Körpertemperatur in die Höhe zu gehen — bis 40^0 und darüber, um meist bald darauf wieder abzufallen. Das Fieber gehört meist dem remittierenden Typus an. Der Puls wird entsprechend der Temperatursteigerung

frequenter, nimmt aber sonst keine beängstigende Beschaffenheit an. Das Sensorium wird niemals getrübt. Untersucht man den Harn, so zeigt es sich, daß in vereinzelten Fällen sich eine ganz leichte Eiweißausscheidung bemerkbar macht. Die Menge des ausgeschiedenen Eiweißes betrug niemals mehr als $^1/_4$ pro Mille. Hyaline Zylinder und rote Blutkörperchen sind auch vereinzelt gefunden worden. Häufiger, sogar fast als regelmäßige Erscheinung, stellen sich Oedeme ein. Diese Oedeme sind unabhängig von der Nephritis, da sie fast immer ohne sie einhergehen, entsprechen aber in ihrer Lokalisation den nephritischen Oedemen durchaus. Sie können genau festgestellt werden durch die täglichen Wägungen des Körpers, wie sie durch v. Pirquet angegeben wurden. In einigen Fällen wird das Oedem so reichlich, daß es nicht nur dem Auge zugänglich wird, sondern auch mit dem palpierenden Finger nachgewiesen werden kann. Dabei ist die Harnmenge stets etwas vermindert. In einem ganz geringen Prozentsatz der Fälle finden sich Gelenkerscheinungen. Diese Gelenkerscheinungen sind manchmal eine ganz unangenehme Komplikation, aber bloß insofern, als sie durch den Schmerz, den sie verursachen, und welcher manchmal äußerst heftig sein kann, den Patienten seiner Ruhe berauben. Die Gelenkschmerzen können hin und wieder von leichten Schwellungen der Gelenke begleitet sein, letztere können jedoch auch vollständig selbständig auftreten. Befallen werden meist mehrere Gelenke. Es muß erwähnt werden, daß die Gelenkerscheinungen nichts mit der Polyarthritis rheumatica zu schaffen haben, was sich auch dadurch leicht beweisen läßt, daß die Salizylpräparate, welche dafür grade spezifisch sind, in diesen Fällen vollständig versagen. Irgendwelche

bleibende Schädigungen hinterlassen diese Affektionen nicht. Eine genauere Erklärung für die Vorgänge bei diesen Gelenkaffektionen steht noch aus, man nimmt jedoch an, da dieser Prozeß oft zusammen mit den Exanthemen zur Beobachtung kommt, daß es sich um ähnliche Erscheinungen an der Pars synovialis der Capsula articularis handelt. Kehrt man nun noch einmal zu den Lymphdrüsen zurück, welche sich im Prodromalstadium beteiligt zeigten, so sieht man, daß dieselben zur Zeit der eigentlichen Erkrankung noch mehr an Schwellung und Empfindlichkeit zunehmen. Ja die Schwellung bleibt nicht nur auf die regionären Lymphdrüsen beschränkt, sondern überpflanzt sich auch auf solche anderer Gebiete. So ist es auch erklärlich, daß von vielen Autoren bald die Halsdrüsen als beteiligt gefunden wurden, bald sogar auch die Drüsen hinter den Ohrmuscheln. Da die Schwellung der Drüsen eins der beständigsten Symptome der Serumkrankheit darstellt und außerdem während der ganzen Krankheitsdauer vorhanden ist, so kann die Abschwellung derselben prognostisch für das Zuendegehen der Serumkrankheit mit Vorteil benutzt werden. Ein besonderes Interesse kommt der Schwankung der Zahl der weißen Blutkörperchen im Organismus zu, und zwar speziell den polynukleären Zellen. Es zeigte sich nämlich in mehreren durch v. Pirquet beobachteten Fällen, daß die Zahl der weißen Blutkörperchen im Stadium der Inkubation eine geringe Zunahme erfährt, jedoch mit dem Einsetzen der eigentlichen Erkrankung plötzlich tief heruntersinkt um nach einigen Tagen wieder auf die normale Höhe zu kommen. So sank die Zahl der Leukozyten in einem der von ihm angegebenen

Fälle von 9000 auf 2500 und stieg danach wieder auf 11 000 an.

Alle diese Symptome, oder auch bloß einzelne derselben pflegen um so häufiger aufzutreten, je mehr artfremden Serums zur Injektion kam. Dieses ergibt sich aus der Betrachtung der bei v. Pirquet angeführten Tabelle über die „Häufigkeit der Serumkrankheit im Verhältnis zur Menge des injizierten Serums".

(Statistik nach G. H. Weaver.)

1—9	9	73	82	10,9
10—19	52	137	189	27,5
20—29	40	100	140	28,5
30—49	47	73	120	39,0
50—79	46	138	92	50,0
80—280	42	111	69	61,0

Ganz anders aber zeigen sich die Schädigungen bei wiederholter Injektion. Hier gibt sich nach v. Pirquet eine zeitliche wie auch graduelle Verschiedenheit in der Reaktion kund. Nach seiner Meinung findet keine Reaktion statt, oder wenigstens nur sehr selten, wenn die Reinjektion innerhalb von 1—6 Tagen gemacht wird. Wird dagegen die Reinjektion mit einem Intervall von 3—8 Wochen gemacht, so tritt die Reaktion häufiger und stärker auf. Sie äußert sich, außer in den oben erwähnten Symptomen, hauptsächlich in einem intensiven Oedem der Einstichstelle. Die Inkubationszeit von 8—12 Tagen, welche nach Erstinjektionen fast stets vorhanden zu sein pflegt, fällt jetzt meist weg und die Reaktion des Körpers schließt sich größten Teils sofort oder noch im Ver-

laufe des Tages der Reinjektion an — nach v. Pirquet die sofortige Reaktion, oder sie erfolgt in den nächsten 5—7 Tagen — nach v. Pirquet die beschleunigte Reaktion.

In ganz vereinzelt dastehenden Fällen kommt noch eine Erscheinung der Serumkrankheit in Betracht — das Glottisödem. Abgesehen davon, daß es zur Annahme einer von Neuem auftretenden diphtherischen Erkrankung Anlaß geben kann, kann es auch eine Stenose hervorrufen, die eine Intubation oder Tracheotomie schleunigst nötig macht.

Es sind in der Literatur auch einige Fälle bekannt geworden, in denen ernste, auf Ueberempfindlichkeit bezogene Folgen der Seruminjektion mitgeteilt wurden. So ist der Fall Langerhans, der durch Straßmann seziert wurde, wohl noch im Gedächtnis, bei dem kurz nach der prophylaktischen Seruminjektion der Tod eingetreten ist. Gottstein führt 12 ähnliche Fälle an, 4 darunter bei nicht Diphtheriekranken, bei denen ebenfalls der Tod eingetreten ist. Klemperer und Umber berichten über Fälle, bei denen sich an die Seruminjektion schwere Zustände von Herzschwäche anschlossen, über welche die Patienten nur mit genauer Not hinweg gebracht wurden. Ferner sind durch Gillette 28 Fälle zusammengestellt, bei denen nach Injektion von Serum Tod oder Kollaps eintraten.

Ausgehend von diesen Ueberempfindlichkeitserscheinungen wurde versucht prophylaktische Maßregeln zu ergreifen. So hat man, um das die Ueberempfindlichkeit erzeugende artfremde Serumeiweiß womöglich mehr auszuschalten, anstelle des früheren jetzt ein hochwertigeres Serum gesetzt, welches außerdem noch als abgelagert gebraucht wird, seitdem Bujwid auf die Toxizität des frischen Serums aufmerksam

gemacht hat. Wolff Eisner empfiehlt zur Reinjektion jedesmal das Serum von einer anderen Tierspezies zu benutzen. Dazu müßte natürlich das Serum außer bei Pferden, auch bei Ziegen, Eseln, Kühen usw. hergestellt werden. Ferner wurden von Netter Chlorkalziumdarreichungen empfohlen. Er will den Prozentsatz der Serumkrankheit dadurch bedeutend heruntergedrückt haben. Von Besredka wird das Petitsérum empfohlen, welches nach seiner Meinung gegen das Serum vaccinieren soll. Außerdem war es ihm gelungen durch Narkose Tiere über sonst tödliche Ueberempfindlichkeitserscheinungen hinweg zu helfen.

Seit dem Jahre 1894 kommt das Diphtherie-Heilserum in der Universitäts-Kinderklinik der Königlichen Charité unter Leitung des Herrn Geheimen Rats Heubner zur Anwendung. Hier wurden im Jahre 1909 durch Herrn Geheimen Rat Heubner auch die ersten Versuche von deutscher Seite angestellt das Serum intravenös zu injizieren, und zwar grundsätzlich mit großen Dosen in allen schweren Fällen.

Meine Aufgabe soll es nun sein eine vergleichende Schilderung der Serumschädigungen zu geben, die bei den einzelnen nach Dosierung und Technik verschiedenen Seruminjektionen bei Diphtherie in den Jahren von 1894—1909, bei den prophylaktischen Impfungen bei Keuchhusten in den Jahren 1900, 1901/02 und 1909 und bei masernkranken Kindern in den Jahren von 1897—1909 beobachtet wurden.

Als höchste Einzeldosis, bedingt durch den Karbolgehalt von 0,5 %, war die Dosis von 9000 I. E. = 18 ccm des hochwertigen 500fachen Diphtherieheilserums. Als höchste Tagesdosis wurde 18 000 I. E. = 36 ccm gespritzt.

Die höchste Gesamtdosis im einzelnen Falle hat 66 000 I. E. = 132 ccm betragen.

Es wurden gespritzt mit Heilserum subkutan, intramuskulär und intravenös bei Diphtherie, Keuchhusten und Masern in den oben genannten Jahren im ganzen 2811 Kinder.

Unter diesen Kindern war die Serumkrankheit in 299 Fällen aufgetreten = 10,63 %.

Zum Vergleich hierzu sei erwähnt, daß in der Zeit, als das Serum in der Menge von 10—30 ccm eingespritzt wurde, sich der Prozentsatz der Serumkrankheit in der Höhe von 22 % hielt. Mit der Verringerung jedoch des zu injizierenden Quantums bis auf 6—15 ccm sank nach v. Rittershain auch der Prozentsatz der Serumerkrankungen bis auf 6,45 %.

Unter den mit Serum gespritzten Kindern befanden sich in 1404 Fällen — Knaben. Davon haben auf die Injektionen reagiert 146 = 10,39 %.

Mädchen befanden sich unter den gespritzten Kindern — in 1407 Fällen. Von diesen Mädchen haben reagiert 153 = 10,87 %.

Folglich ergibt sich daraus die Tatsache, daß Knaben wie auch Mädchen gleich disponiert sind zur Reaktion auf Injektionen von Heilserum.

Unter den einzelnen Symptomen der Serumkrankheit bestand:

Ausschlag	240 mal = 8,53 %.
Fieber	176 mal = 6,26 %.
Albuminurie	42 mal = 1,49 %.

Oedeme	23 mal = 0,81 %.
Gelenkerscheinungen	19 mal = 0,67 %.

Hartung zählte unter 2661 Fällen — 294 mal allgem. Exantheme = 11,04 %. Einen etwas niedrigeren Prozentsatz ergab die Sammelforschung des Kaiserl. Gesundheitsamts: unter 4358 Fällen 354 Exantheme = 8,1 %.

Gelenkschmerzen zählte Hartung unter 2073 Fällen von Serumkrankheit 40 mal = 1,9 %.

Unter den 4358 Fällen der Sammelforschung des Kaiserl. Gesundheitsamts sind 40 Fälle notiert, bei denen Gelenkschmerzen auftraten = 0,9 %.

Auf die Drüsenschwellungen nach Injektion von Heilserum wurde seinerzeit noch wenig geachtet, da man ja erst in neuerer Zeit durch v. Pirquet darauf aufmerksam gemacht wurde. Ebenso wurde die Zählung der Leukozyten nur bei einer ganz geringen Zahl von Serumkrankheiten vorgenommen, so daß auf das Vorkommen von Drüsenschwellungen und das Ansteigen resp. Abfallen der Leukozytenzahl bei der Zusammenzählung verzichtet werden mußte. Die täglichen Wägungen, wie sie von v. Pirquet angegeben wurden, konnten auch nur in einigen Fällen der letzten Jahre durchgeführt werden. Bei der Zusammenzählung der Oedeme wurden zur Vermeidung des Irrtums nur solche berücksichtigt, welche nicht mit Nephritis einhergingen. Außerdem war die Dauer der Albuminurie nicht genau zu bestimmen, da die Reaktionen auf Eiweiß nicht jeden Tag gemacht wurden.

Das Allgemeinbefinden war stets gut, nur manchmal traten leichte Störungen desselben ein in Form von Juckreiz bei Urticaria, leichten Kopfschmerzen, leichtem Appetitmangel, unruhigem Schlaf infolge von Selenkschmerzen,

manchmal wurde ein sonst muntres Kind stiller, ein sonst stilles Kind verdrießlich.

Versuchen wir nun die Exantheme, trotzdem zwischen ihnen keine scharfen Grenzen bestehen, in Gruppen einzuteilen, und zwar in diejenigen, welche von Hartung angegeben wurden, so ergibt sich:

bei subkutaner und intramuskulärer Injektion

1.	Urticaria	82 mal = 30,59 %.
2.	Scharlachähnlich	75 mal = 27,98 %.
3.	Fleckig (morbillös)	51 mal = 19,02 %.
4.	Polymorph	38 mal = 10,44 %.
	Unbestimmbar	22 mal = 8,20 %.

NB. Diejenigen Exantheme, welche zu „unbestimmbar" gezählt wurden, sollen keine besondere Gruppe darstellen, denn es sind bloß solche, die undeutlich gezeichnet waren und man sie deshalb zu keiner Gruppe zuzählen konnte, oder deren Form in der Krankengeschichte nicht näher beschrieben war.

Bei intravenöser Injektion.

1.	Urticaria	3 mal.
2.	Scharlachähnlich	1 mal.
3.	Fleckig (morbillös)	1 mal.

Die Inkubationszeit der Fälle von Serumkrankheit stellt sich in den folgenden Tabellen klar zur Uebersicht:

Inkubationszeit bei einmaliger Injektion.

Zahl der Fälle		Tage	sofort	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
	subkutane u. intramuskuläre Injektion	Dosen bis 1500 I. E.	1.	3.	6.	9.	7.	9.	5.	12.	8.	9.	11.	11.	9.	3.	3.	1.	1.	2.		1.			1.	I.
		Dosen von 1500—4500 I. E.	1.	4.	6.	11.	8.	9.	5.	3.	10.	10.	14.	8.	7.	6.	6.	2.		2.						II.
		Dosen über 4500 I. E.			1.	2.	1.						1.	1.	1.	1.			1.							III.
	intravenöse Injekt.	Dosen über 4500 I. E.	1.																							IV.

Es würde nach den zwei ersten Tabellen die Inkubationszeit im Mittel etwa vom 7.—12. Tage anzunehmen sein.

v. Pirquet berechnet die Inkubationszeit im Mittel auf 8—12 Tage.

In der dritten Tabelle sind mehrere Fälle auch sehr charakteristisch angeordnet — vom 10. Tage angefangen.

Die vierte Tabelle kann zur Bestimmung der Dauer der Inkubationszeit natürlich nicht in Betracht kommen, da hier nur ein einziger Fall von Serumkrankheit vorhanden ist.

Wir kommen nun zur Inkubationszeit bei Reinjektionen, die in den folgenden Tabellen angeordnet sind:

(Siehe Seite 20 und 21.)

Nach diesen Tabellen würde die Dauer der Inkubationszeit — nach v. Pirquet die beschleunigte Reaktion — etwa bis zum 7. Tage anzunehmen sein.

v. Pirquet berechnet die beschleunigte Reaktion im Mittel auf 5—7 Tage.

Bei der sofortigen Reaktion fällt die Inkubationszeit natürlich weg. Man sieht jedenfalls ganz deutlich, wenn man die Tabellen für Reinjektion vergleicht mit denjenigen für Erstinjektion, daß die Dauer der Inkubationszeit bei ersteren bedeutend vermindert ist.

Aus all den genannten Tabellen ergibt sich nichts, was dafür sprechen würde, daß die Dauer der Inkubationszeit etwa abhängig sein würde von der Menge des injizierten Serums.

Vergleicht man die Tabellen für Reinjektion außerdem untereinander, so fällt es auf, daß bei Kindern, welche nach 7 Tagen reinjiziert wurden, die höchsten Zahlen der Reaktionen, im Gegensatz zu den innerhalb von 7 Tagen

Inkubationszeit bei Reinjektion.

Injektionen wiederholt innerhalb von 7 Tagen.

Zahl der Fälle		Tage:	sofort	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
	subkut. u. intramuskuläre Injekt.	Dosen insgesamt v. 1500—4500 I. E		1.		2.				1.									1.				1.	II.
		Dosen insgesamt über 4500 I. E.		1.		3.	2.				1.													III.
	intravenöse Injekt.	Dosen insgesamt über 4500 I. E.					1.			1.														IV.

Injektionen wiederholt nach mehr als 7 Tagen.

Zahl der Fälle		Tage	sofort	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	subkutane u. intramuskuläre Injektion	Dosen insgesamt bis 1500 I. E.	5.	9.	3.		1.	6.				1.				I.
		Dosen insgesamt v. 1500—4500 I. E	1.	5.	1.		2.	2.	3.	2.		1.	1.		1.	II.
		Dosen insgesamt über 4500 I. E.		4.	2.	2.		2.	1.							III.
	Intravenöse Injekt.	Dosen insgesamt über 4500 I. E.		1.												IV.

reinjizierten, schon vor den 3. Tag zu stehen kommen (I. Tab. — 9, II. Tab. — 5 und III. Tab. — 4), ja sie nähern sich dabei mehr der sofortigen Reaktion, als sie davon abgehen.

Wir hätten demnach für die Frage der Entstehung einer Ueberempfindlichkeit Reinjektionen innerhalb von 7 Tagen um so mehr praktisch als einmalige Injektion aufzufassen, in je kürzerer Zeit die Reinjektion der Erstinjektion folgte. Diese Tatsache ist für die Durchführbarkeit der modernen Serumstherapie von größter Wichtigkeit, können wir doch auch vom karbolisierten Serum auf diese Weise in mehreren Sitzungen ebenfalls hinreichende Mengen injizieren.

Wir wollen uns jetzt auf Grund des Materials der Universitäts-Kinderklinik der Königl. Charité einen Ueberblick verschaffen darüber, ob die Schädigungen nach der intravenösen Injektion stärker oder ebenso harmlos verlaufen wie diejenigen nach der subkutanen bezw. intramuskulären Injektion. Zu diesem Zweck müssen wir Vergleiche aufstellen zwischen den Fällen bei intravenöser Injektion und denjenigen bei subkutaner und intramuskulärer. Da in den zu betrachtenden Fällen die intravenöse Injektion von Serum ausnahmslos mit großen Dosen gemacht wurde, die subkutane und intramuskuläre dagegen mit in Größe sehr verschiedenen Dosen, so mußten sämtliche Fälle in Gruppen eingeteilt werden, damit wir zum Vergleiche eben nur mit annähernd gleich großen Dosen gespritzte Fälle haben. Die Einteilung der einzelnen überhaupt mit Serum gespritzten Kinder wurde also so hergestellt, daß die Kinder nach den injizierten Immunitäts-Einheiten gruppiert wurden, und zwar nach der Gesamtsumme von Immunitäts-Einheiten, die den einzelnen Kindern überhaupt eingespritzt wurden.

So entstanden folgende drei Gruppen nach welchen wir auch schon die Tabellen bei der Inkubationszeit eingeteilt haben.

1. Kinder, welchen insgesamt bis 1500 I. E. injiziert wurden.

2. Kinder, welchen insgesamt von 1500—4500 I. E. injiziert wurden, und

3. Kinder, welchen insgesamt über 4500 I. E. injiziert wurden.

Ordnen wir nun die einzelnen Fälle bei den verschiedenen Injektionsmethoden nach den insgesamt eingespritzten Dosen von Heilserum, so sehen wir, daß im ganzen gespritzt wurden:

Subkutan und intramuskulär.

I.

Dosen insgesamt bis 1500 I. E. — 1563 Kinder.
Davon haben reagiert 126 = 8,06 %.

II.

Dosen insgesamt von 1500—4500 I. E. — 1081 Kinder.
Davon haben reagiert 142 = 13,13 %.

III.

Dosen insgesamt über 4500 I. E. — 148 Kinder.
Davon haben reagiert 28 = 18,91 %.

Intravenös.

IV.

Dosen insgesamt über 4500 I. E. — 19 Kinder.
Davon haben reagiert 3 = 15,84 %.

Beim Vergleiche der drei Gruppen von subkutaner und intramuskulärer Injektion untereinander sehen wir, daß je größer die insgesamt injizierte Dosis war, um so höher auch die Prozentzahl der Reaktionen stieg: 8,06 %, resp. 13,13 %, resp. 18,91 %.

Die Häufigkeit der Reaktion auf Injektion von Heilserum muß also abhängig sein von der Menge des injizierten Serums.

Zum Vergleich hierzu sei nochmals auf die bei v. Pirquet zitierte Tabelle über die „Häufigkeit der Serumkrankheit im Verhältnis zur Menge des injizierten Serums" hingewiesen, die schon oben erwähnt wurde. In dieser Tabelle steigt der Prozentsatz von 10,9 % bis auf 61 %.

Unsere Aufgabe würde jetzt weiter sein, zwei Fragen zu beantworten, nämlich, ob die Häufigkeit des Auftretens der Serumkrankheit bei der intravenösen Injektion größer ist als bei den anderen, und zweitens, ob der Verlauf der Serumkrankheit bei der intravenösen Injektion schwerere Formen annimmt als bei den anderen.

Bei der subkutanen und intramuskulären Injektion mit Dosen insgesamt über 4500 I. E. war die Serumkrankheit in 18,91 % aufgetreten, bei der intravenösen dagegen mit denselben Dosen in 15,84 %.

Aus dem Vergleich dieser beiden Prozentzahlen ergibt sich folglich, daß das Auftreten der Serumkrankheit nach der intravenösen Injektion absolut nicht häufiger ist als nach der subkutanen und intramuskulären.

Bei der Beantwortung der zweiten Frage muß zu allererst erwähnt werden, daß Todesfälle, die in irgendeiner Beziehung zu der intravenösen Injektion gestanden hätten und,

ausgehend von den Tierexperimenten, hier vielleicht zu befürchten wären, absolut nicht vorgekommen sind.

Um nun festzustellen, ob die Form des Verlaufes der Serumkrankheit nach der intravenösen Injektion schwerer ist als nach der subkutanen und intramuskulären, müssen wir die Gesamtzahl der Fälle von Serumkrankheit nach intravenöser Injektion der Schwere des Verlaufes nach vergleichen mit denjenigen nach subkutaner und intramuskulärer. Es geschieht dies, indem wir die einzelnen Symptome bei den verschiedenen Injektionsarten einander gegenüberstellen.

In folgender Tabelle sind die Erscheinungen der Serumkrankheit der intravenös gespritzten Fälle zusammengestellt.

Diphtherie.

Name	Zahl d. I. E.	Fieber	Ausschlag	Uebrige Symptome
236. B. M.	56 500	1. Tag: 37,3—39,5	1 Tag. Auf Brust, Bauch und Rücken ganz blasse Flecken.	
237. G. R.	12 000 + 9 000		$^1/_2$ Std. Am Rumpf scharlachähnliche Rötung. Urticaria am Rücken u. Gesicht.	
239. G. E.	66 000	1. Tag: 38,0—40,0	2 Tage. Urticaria an den Armen und Knien. Nach 3 Tagen: Urticaria an beiden Unterarmen.	Schmerzen im recht. Knie, beid. Schulter- sowie Ellbogengelenken. Die Falten des r. Kniegelenks sind etwas verstrich. Die Patella tanzt etwas.

Von allen Symptomen der Serumkrankheit, mit welchen die intravenös gespritzten Kinder in den genannten drei

Fällen reagiert haben, fallen uns diejenigen als am schwersten nach dem Verlauf der Serumkrankheit auf, mit welchen das Kind S. E., Fall 239, reagiert hat.

Wir finden in diesem Fall einen Temperaturanstieg, ein Serumexanthem, das nach 3 Tagen rezidiviert, Gelenkschmerzen und einen Erguß im rechten Kniegelenk.

In diesem Fall kam übrigens auch die größte Menge des überhaupt im einzelnen Falle gespritzten Serums zur Anwendung (66 000 I. E. = 132 ccm). Aber auch dieser Fall endete ohne weitere Störungen für das Kind, das außerdem noch eine Narkose und Laparotomie, die zur Heilung einer Darminvagination nötig waren, anstandslos überstand. Die Schwere der diphtherischen Erscheinungen in diesem Fall, die große Herzschwäche und vor allen Dingen die ominösen Suggillationen an Stellen subkutaner Injektion, ließen auf einen schweren Verlauf schließen. Die Serumtherapie hat einen entscheidenden Einfluß auf den Verlauf der Krankheit gehabt, so daß demgegenüber die Serumschädigung nicht in Betracht kommt.

Zum Vergleich folgt jetzt eine Zusammenstellung der Erscheinungen der Serumkrankheit, die bei subkutaner bezw. intramuskulärer Injektion beobachtet wurden.

I. Diphtherie.

Name	Zahl der I. E.	Fieber	Ausschlag
210. W. F.	3 000	2 Tage: 38,4—40,9	3 Tage. Auf dem ganzen Körper ein großfleckiges Exanthem.

Wir sehen, daß in diesem Fall, obwohl bloß 3000 I. E. subkutan zur Injektion kamen, das Fieber (40,9 °) die höchste Temperatur des bei der intravenösen Injektion vorgekommenen Fiebers (40,0 °) nicht nur erreicht, sondern sogar übertrifft.

Das Exanthem hielt bei dem intravenös gespritzten Kinde G. E., Fall 239, 2 Tage lang an und war verbreitet auf den Armen und Knien. Nachdem es verschwunden war, trat es nach 3 Tagen wieder auf an beiden Unterarmen.

Vergleichen wir nun dasselbe z. B. mit dem Exanthem, mit welchem das Kind G. H., Fall 82, reagiert hat, so sehen

Diphtherie.

Name	Zahl der I. E.	Ausschlag
82. G. H.	1500	5 Tage. Kleinfleckiges Exanthem auf dem Rücken, Brust und Leib. Nach 5 Tagen: 7 Tage. Wiederauftreten des Exanthr. auf dem Rücken

wir, daß dieses Exanthem nach seinem ersten Auftreten sogar 5 Tage anhält (gegen 2 Tage im anderen Fall), obwohl der Knabe nur 1500 I. E. subkutan injiziert bekommen hat, und, nachdem es verschwunden war, nach 5 Tagen (gegen 3 Tage im anderen) wieder zum Vorschein kommt und dieses Mal sogar 7 Tage anhält.

Die bisher beobachteten Exantheme sind nach der intravenösen Injektion also auch in keinem Fall schwerer als nach der subkutanen bezw. intramuskulären.

Das intravenös gespritzte Kind G. E., Fall 239, hatte Schmerzen im rechten Kniegelenk, beiden Schulter- sowie

Ellbogengelenken, dabei waren die Falten des rechten Kniegelenks etwas verstrichen und die Patella tanzte etwas.

Vergleichen wir damit z. B. die Gelenkerscheinungen, mit welchen das Kind F. O., Fall 37, reagiert hat, so sehen wir,

Name	Zahl der I. E.	Symptome
37. F. O.	1 500	5 Tage. Intensive Schmerzhaftigkeit des linken Fußgelenkes nebst leichter Schwellung. Weniger schmerzhaft: r. Fußgelenk, beide Knie- und Hüftgelenke.

daß hier, obwohl das Kind nur 1500 I. E. subkutan bekommen hatte, die Schmerzen im linken Fußgelenk sehr intensiv waren, ja es waren in diesem Fall sogar 6 Gelenke (gegen 5 im anderen) vom Schmerz betroffen und das linke Fußgelenk (gegen das rechte Kniegelenk in anderen Fall) war geschwollen.

Das Material der Universitäts-Kinderklinik der Königl. Charité zeigt demnach, daß durch eine Steigerung der Dosen bis 66 000 I. E. = 132 ccm eine Verschlimmerung der Erscheinungen der Serumkrankheit bisher nicht bemerkt worden ist; ferner daß bei Wiederholungen der Seruminjektion innerhalb von 7 Tagen Zeichen der Ueberempfindlichkeit wohl auftreten können, daß diese Injektionen aber praktisch um so mehr als einmalige gerechnet werden dürfen, in je kürzerer Zeit die Reinjektion der Erstinjektion folgt. Die bereits sehr zahlreichen intramuskulären Injektionen haben ebenfalls zu keinen schweren Erscheinungen Anlaß gegeben. Auch bei intravenöser Injektion und Reinjektion sind bei

einem allerdings noch beschränkten Material nur in einem Falle die Erscheinungen der Serumkrankheit schwerer gewesen, ohne jedoch über das Maß dessen hinauszugehen, was wir auch bei der subkutanen Injektion früher beobachtet haben.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Heubner für die Ueberlassung der Arbeit und des Materials meinen wärmsten Dank auszusprechen. Dem Herrn Stabsarzt Dr. Eckert fühle ich mich ebenfalls für das gütige Entgegenkommen zu Dank verpflichtet.

Literatur.

1. Comby, Arch. de méd. des enfants 1903 VI.
2. — Arch. de méd. des enfants 1909 XII.
3. Eckert, A. Wolff Eisner, Handbuch der Serumtherapie 1910 (daselbst genaue Literaturangabe).
4. Gillette, Therap. Monatshefte, Juli 1909.
5. Gottstein, Therap. Monatshefte, Mai 1906.
6. Hartung, Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1896.
7. Klemperer, Therapie der Gegenwart, Sept. 1908.
8. Kohts, Therap. Monatshefte, Juli 1908.
9. Langerhans, Berl. kl. Wochenschrift, Nr. 27, 1896.
10. Middleton, The Lancet, Juli 1908.
11. R. Otto, Handbuch d. path. Mikroorganismen, II. H. 1909.
12. — v. Leuthold, Gedenkschrift, 1906.
13. v. Pirquet, Allergie. Ergebnisse d. inner. Med. u. Kinderheilkunde 1910.
14. v. Pirquet und Schick, Die Serumkrankheit, 1905 (daselbst genaue Literaturangabe).
15. Schreiber, Münch. Mediz. Wochenschrift, VIII 1909.
16. Straßmann, Berl. Klin. Wochenschrift, Nr. 23, 1896.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Oskar Müller, evangelischer Konfession, ist am 10. April 1884 a. S. in Katharinenstadt (Rußland, Gouv. Samara) als Sohn des Kaufmanns Friedrich Müller geboren. Die erste Schulbildung genoß er in einer Vorbereitungsschule in Saratow, worauf er in das Gymnasium in Saratow eintrat. Drei Jahre danach kam er in das Gymnasium in Pernau (Livland), welches er im Juni 1904 absolvierte.

Er widmete sich vom August 1904 ab auf der Universität Dorpat (Jurjew) dem Studium der Medizin. Im Oktober 1906 wurde er an der Universität Jena immatrikuliert. Im April 1908 setzte er sein medizinisches Studium an der Universität Berlin fort, wo er sechs Semester immatrikuliert war.

Er hörte während seiner ganzen Studienzeit die Vorlesungen und Kurse folgender Professoren und Dozenten:

In Dorpat: v. Kennel, Kusnetzow, Rauber, Sadowsky.

In Jena: Biedermann, Eggeling, Häckel, Knorr, Lubosch, Maurer, Winkelmann, Wolff, Ziegler.

In Berlin: Albu, A. Baginsky, B. Baginsky, Beitzke, Bickel, Bier, Blumenthal, Blumreich, Bumm, Flügge, Fränkel, Helbron, Heubner, Hildebrand, Joachimsthal, Klapp, Kraus, Lesser, Lewin, v. Michel, Oestreich, Olshausen, Orth, Passow, Pels-Leusden, Rubner, Senator, Strassmann, Waldeyer, Ziehen.

Allen diesen seinen hochverehrten Lehrern spricht er an dieser Stelle seinen verbindlichsten Dank aus.